



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN

Histoplasmosis y sida: factores de riesgo clínicos y de laboratorio asociados al pronóstico de la enfermedad

Diego H. Cáceres^a, Beatriz L. Gómez^{a,b}, Ángela Restrepo^a y Ángela M. Tobón^{a,*}

^aUnidad de Micología Médica y Experimental, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

^bEscuela de Medicina y de Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

KEYWORDS

DeCS: histoplasma;
Histoplasmosis;
Pronóstico;
Infecciones por VIH

Resumen

La baja especificidad de los signos y síntomas presentes en el paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana y con HDP concomitante dificulta grandemente su diagnóstico. La elección de la terapia antimicótica de inducción se basa en la valoración clínica de la gravedad del paciente, que lleva a la decisión del tratamiento inicial que afecta directamente a la mortalidad. Es muy importante, por consiguiente, identificar variables clínicas y de laboratorio que ayuden a evaluar el grado de afectación en el paciente con HDP y sida para, de esta manera, elegir rápida y adecuadamente la terapia de inducción. Se efectuó una búsqueda bibliográfica en PubMed y LILACS utilizando como palabras clave: histoplasmosis, prognosis, pronóstico y prognostic. Se seleccionaron artículos entre 1995 y 2011 con énfasis en estudios analíticos. Se identificaron variables clínicas y de laboratorio que predijeran de forma independiente el riesgo de mortalidad en pacientes con histoplasmosis y sida, tales como: disnea, falla renal aguda, insuficiencia respiratoria. En el laboratorio, se identificaron: concentración de hemoglobina < 8 g/dL, recuento de plaquetas < 100.000/mm³, aspartato aminotransferasa 2,5 veces > la concentración normal, creatinina > 2,1 mg/dL, albúmina < 3,5 g/dL, lactato deshidrogenasa aumentada al doble de lo normal. Como factor protector al desarrollo de complicaciones, se identificó el uso previo de terapia antirretroviral. El reconocimiento de estas variables pudiera ser de gran utilidad para definir qué pacientes requerirían estrategias de tratamiento inicial y cuidado más agresivas.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Unidad de Micología Médica y Experimental
Corporación para Investigaciones Biológicas
Carrera 72A # 78B-141 Medellín, Colombia
Tel.: (574) 403 5950 ext: 214, Fax: (574) 441 5514
Correo electrónico: aangelamtobon@hotmail.com (Á.M. Tobón)

PALABRAS CLAVE

MeSH: Histoplasma;
Histoplasmosis;
Prognosis;
HIV infections

Histoplasmosis and AIDS: clinical and laboratory risk factors associated with the disease's prognosis**Abstract**

Currently, clinical suspicion of histoplasmosis in AIDS patients is based on the evaluation of signs and symptoms presented by the patient, and on the use of nonspecific laboratory tests. The low specificity of the signs and symptoms seriously hinders their diagnosis. The choice of the initial antimycotic therapy is based on the clinical evaluation of the patient's condition and this decision will directly affect mortality. It is therefore important to identify clinical and laboratory variables that could help to evaluate the degree of patient's involvement and in this way make a prompt and adequate choice of the induction therapy. We conducted a literature search via PUBMED and LILACS using the key words histoplasmosis, prognosis, pronóstico and prognostic. We selected articles published between 1995 and 2011, making emphasis on analytical studies. We identified clinical and laboratory variables that independently predict the risk of mortality in AIDS patients with histoplasmosis including dyspnea, acute renal failure and respiratory insufficiency. As far as laboratory values, we identified the following variables: hemoglobin concentration less than 8 g/dL, plaque count less than 100.000 per mm³, aspartate aminotransferase (AST) 2.5 times the normal concentration, creatinine above 2.1 mg/dL, albumin below 3.5 g/dL, lactate dehydrogenase (LDH) elevated to more than twice the normal value. As a protective factor at the onset of complications, we identified the previous use of antiretroviral therapy. The identification of these variables could be of much use for defining which patients would need more aggressive initial treatment and special care.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Histoplasmosis

La histoplasmosis es causada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*); esta enfermedad se ha reportado en todo el mundo, pero es más frecuente en países del continente americano y en algunas regiones de Asia y África^{1,2}. Con el término histoplasmosis diseminada progresiva (HDP) se designa a una de las formas de presentación clínica de esta entidad, caracterizada por la incapacidad del sistema inmune del hospedero para controlar el progreso de las lesiones producidas por el hongo, luego de su ingreso por vía respiratoria³⁻⁶. Uno de los problemas más importantes con esta micosis es que puede manifestarse como reactivación de la infección primaria, producto del contacto previo con el agente etiológico o como infección reciente. Desde 1987, se ha observado que más del 90% de los casos reportados de HDP ocurren en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), lo cual llevó al Centers for Disease Control and Prevention a reconocer esta enfermedad como marcadora de sida^{1,7}. A pesar del gran desarrollo en el tratamiento de la infección por el VIH, aún son comunes los informes donde se reportan altas tasas de incidencia y mortalidad en este grupo de pacientes, aspectos atribuidos a este agente infeccioso⁸⁻¹³. Por ello, se considera la histoplasmosis como un problema importante de salud pública, sobre todo en países en desarrollo de Centroamérica y Suramérica, ya que la población frecuentemente afectada es aquella con acceso limitado a servicios de salud públicos o privados, y con limitaciones importantes para acceder a los métodos de laboratorio necesarios para el diagnóstico de esta micosis¹.

Agente etiológico y ecología

El primer reporte publicado de histoplasmosis lo hizo en 1906 el médico estadounidense Samuel T. Darling. Este primer caso, identificado en la zona del canal de Panamá, se caracterizó por ser la forma diseminada de una enfermedad con desenlace fatal, erróneamente diagnosticada en su momento como una leishmaniasis¹⁴. Posterior a este primer reporte, pasaron varias décadas para probar que la enfermedad era causada por el hongo dimórfico *H. capsulatum*. Este microorganismo ha sido aislado en suelos, principalmente en aquellos contaminados con guano de murciélago y excretas de aves. Varios estudios han demostrado que *H. capsulatum* no crece en suelos con pH < 5 o > 10, y en ambientes con temperaturas superiores a 40 °C¹⁵⁻¹⁸. Actualmente, por medio del uso de técnicas moleculares se conoce que el agente causal se clasifica filogenéticamente en 8 clados distribuidos de la siguiente manera: Norteamérica clases 1 y 2 (clados I y II), Latinoamérica grupos A y B (clados III y IV), clado australiano (clado V), clado Países Bajos (¿Indonesia?) (clado VI), clado euroasiático (clado VII) y clado africano (clado VIII)¹⁹.

Epidemiología

Se han informado casos de histoplasmosis en todo el mundo, si bien esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en las Américas, desde los Estados Unidos hasta la República Argentina, en donde se han identificado regiones endémicas^{1,2}. Se han reportado brotes epidémicos de la enfermedad, pero la mejor caracterización de estos se

ha hecho en Norteamérica, principalmente en los valles de los ríos Ohio y Misisipi, brotes que han estado asociados sobre todo a proyectos de construcción y actividades de demolición de edificios viejos^{2,18}. Entre las actividades de riesgo para desarrollar histoplasmosis se cuentan tareas de limpieza de corrales para crianza de aves, áticos y graneros, exploración de cavernas y actividades de remoción de suelos y limpieza de puentes². En los Estados Unidos, la histoplasmosis es la primera manifestación de sida en el 50 al 75% de los pacientes que residen en regiones endémicas. En este mismo país, se han reportado tasas de incidencia de histoplasmosis entre el 2 al 5% de los pacientes con sida, pero en zonas altamente endémicas (Indianápolis, Kansas, Memphis y Nashville) esta incidencia puede ser bastante elevada, llegando al 27% en esta población⁶. En Colombia, en 1976, Carmona²⁰ observó un promedio de reactividad a la histoplasmina del 22% en 5 importantes regiones del país, lo cual, en su época, lo llevó a calcular un valor aproximado de seis millones de personas infectadas, cálculo realizado en su momento sobre una población de 30 millones de habitantes²⁰. Recientemente, en 2011, Arango et al. publicaron en nombre del Grupo Colombiano para el Estudio de la Histoplasmosis, coordinado por el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud y la Corporación para Investigaciones Biológicas, los resultados de una encuesta nacional. En este trabajo, se reportaron 434 casos de histoplasmosis diagnosticados entre 1992 a 2008, donde el 70% de los casos correspondieron a pacientes con VIH/sida. En este artículo, el 87% de los reportes provienen de los 3 principales departamentos del país (Antioquia, Valle y Cundinamarca)²¹. Datos preliminares de una programa de apoyo al diagnóstico de la histoplasmosis, coordinado por la Unidad de Micología Médica y Experimental de la Corporación para Investigaciones Biológicas, en el cual se analizaron muestras biológicas de 293 pacientes con sospecha clínica de histoplasmosis, reportó una incidencia del 16%. Del total de estos pacientes con histoplasmosis, el 82% de ellos tenían coinfección por el VIH²².

Patogénesis y manifestaciones clínicas

La infección es adquirida cuando el hospedero entra en contacto con las partículas infectantes del hongo (microconidias, restos miceliares), las cuales se encuentran en el ambiente y son vehiculizadas como aerosoles resultantes de la incursión del hombre en el medio ambiente del microorganismo, ya sea por actividades laborales o recreativas^{17,18}. Una vez hecho el contacto con el hongo, se da inicio en el hospedero a una infección pulmonar primaria, durante la cual el hongo se disemina desde el pulmón y por vía hemática a otros órganos ricos en células fagocíticas mononucleares, razón por la cual todas las infecciones primarias pueden ser consideradas diseminadas. En el 95% de los hospederos con integridad de su sistema inmune, la infección se resuelve espontáneamente, y aunque la inmunidad celular suele controlar la infección primaria, el foco primario no queda completamente libre de levaduras, y algunas pueden permanecer viables por muchos años en un estado latente y con la capacidad de reactivarse posteriormente^{3,16}.

Clasificación propuesta por Goodwin RA y colaboradores y vigente desde 1981

Hospedero sin factor de riesgo	Hospedero con factor de riesgo
• Exposición leve: Generalmente asintomático • Exposición alta: <i>Histoplasmosis Pulmonar Aguda (HPA)</i>, clínicamente manifiesta	• Se trata de una infección oportunista en: • Paciente con defecto inmune: <i>Histoplasmosis Diseminada Progresiva (HDP)</i> • Paciente con defecto estructural: <i>Histoplasmosis Pulmonar Crónica (HPC)</i> • Además pueden ocurrir secuelas por: • Excesiva respuesta fibrótica • Hipersensibilidad

Fuente: Goodwin RA y colaboradores. *Medicine* (Baltimore). 1981;60:231-66

Figura 1 Espectro clínico de la histoplasmosis.

Las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis dependerán de diversos factores como son la cantidad de microorganismos inhalados con el inóculo, la integridad del órgano primario (pulmón) y las alteraciones estructurales o inmunológicas presentes en el paciente en el momento de la infección. En 1981, Goodwin et al. propusieron una clasificación para esta enfermedad con el fin de identificar signos y síntomas, establecer un diagnóstico y posterior tratamiento^{3,4}. La clasificación propuesta y vigente se presenta en la figura 1.

Histoplasmosis diseminada progresiva

El término HDP se refiere al crecimiento incontrolable del microorganismo en múltiples órganos diferentes al pulmón resultante de la reactivación de un foco latente producto de contacto previo o por una nueva infección. Esta forma clínica es más frecuente en pacientes con edades ubicadas en los extremos de la vida, aquellos que reciben terapias inmunosupresoras (corticosteroides, antineoplásicos y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa), receptores de órganos sólidos, pero principalmente en individuos coinfectados con el VIH y cuyo recuento de linfocitos T CD4 sea inferior a 150 células por μL ^{4,16}.

La HDP puede manifestarse bajo 3 formas de presentación clínica, como sigue:

Histoplasmosis diseminada progresiva aguda

Cuadro clínico de menos de 15 días de evolución, caracterizado por choque séptico. Inicialmente, fue reportado en niños debido a la inmadurez de la respuesta inmune de tipo celular, pero en la actualidad es más frecuente en pacientes con sida. Se caracteriza por presentar un síndrome febril de inicio abrupto y malestar general, seguido por pérdida de peso, tos y diarrea; este suele acompañarse de hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, anormalidades pulmonares auscultatorias como crépitos, ictericia y

alteraciones hematológicas, tales como anemia en el 90% y trombocitopenia y leucopenia en el 80% de los pacientes, que ocasionalmente pueden resultar en coagulopatía. En este grupo de pacientes, se observan con frecuencia lesiones en piel²³, principalmente en pacientes residentes en Suramérica. La mortalidad de los pacientes con esta forma clínica puede llegar a ser del 100% sin tratamiento, y con tratamiento, la sobrevida puede llegar al 80%^{3,4}.

Histoplasmosis diseminada progresiva subaguda

Se caracteriza por la evolución más prolongada de los síntomas, 1 a 3 meses, con la presencia de úlceras en orofaringe y genitales. Las alteraciones hematológicas son menos frecuentes y severas que en la forma aguda, la anemia se presenta en el 40%, hay leucopenia y trombocitopenia en el 20% de los pacientes. Una característica de este estadio clínico es la presencia de úlceras en el tracto gastrointestinal, principalmente en colon y región ileocecal, compromiso que ha sido reportado hasta en el 70% de autopsias de pacientes con VIH que fallecieron por HDP. El compromiso neurológico puede presentarse ocasionalmente. El síndrome de Addison es poco habitual (menos del 10%), pero, análisis histopatológicos post mórtem de glándulas suprarrenales reportan la presencia de blastoconidas de *H. capsulatum* hasta en el 70% de los pacientes analizados, dato que se correlaciona con ligero aumento en el tamaño de la glándulas adrenales al utilizar tomografía axial computarizada^{3,4}.

Histoplasmosis diseminada progresiva crónica

Generalmente, la sintomatología es más leve y prolongada, entre 3 y 6 meses. La adimania y la letargia son los síntomas más frecuentes, acompañados de fiebre y en menor frecuencia por úlceras en mucosas y labios. Un tercio de estos pacientes presenta hepatoesplenomegalia con hepatitis granulomatosa. Es poco frecuente el compromiso hematológico y de otros órganos (sistema nervioso central, corazón y glándulas adrenales). Los pacientes con esta forma clínica son de difícil diagnóstico, y pueden progresar a la muerte si no se instaura oportunamente un tratamiento³.

Diagnóstico por el laboratorio de la Histoplasmosis diseminada progresiva

El diagnóstico por el laboratorio de la HDP se realiza por medio de diversas técnicas, entre las que se pueden incluir: la observación directa del agente etiológico al utilizar coloraciones especiales, el cultivo del hongo en medios especiales, la detección de anticuerpos específicos, la detección de antígenos específicos y, más recientemente, pruebas moleculares que detectan el ácido desoxirribonucleico del microorganismo.

En el caso de los pacientes con HDP y coinfección por el VIH, los valores de sensibilidad de estos métodos pueden variar, y se hace necesario elegir y combinar de la mejor forma estas herramientas diagnósticas^{24,25}. Los valores de sensibilidad de los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico de la HDP en pacientes VIH positivos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 Sensibilidad de los métodos diagnósticos en pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva y coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana

Prueba	Sensibilidad (%)
Examen directo	41-63
Cultivo	85-95
Detección de anticuerpos*	67-70
Detección de antígeno en suero ^Y	86
Detección de antígeno en orina ^S	95
Pruebas moleculares	69-100

*Inmunodifusión y fijación del complemento, ^YAntigenemia, ^SAntigenuria.

Fuentes: Wheat et al. TRENDS in Microbiology. 2003;11:488-94. Muñoz et al. Infectio. 2010;14:S145-58.

Tratamiento de la histoplasmosis diseminada progresiva

Las guías prácticas para el manejo del paciente con histoplasmosis, publicadas en el año 2007²⁶, recomiendan las siguientes medidas para el manejo del paciente con HDP:

- 1) Clasificar el estado del paciente mediante la evaluación clínica y el análisis de marcadores bioquímicos. Los estados de clasificación pueden ser: a) severa; b) severa-moderada, moderada, y c) leve²⁶.
- 2) Suministrar el esquema de tratamiento de acuerdo con la clasificación de la siguiente manera:

- Formas severa o severa-moderada: iniciar con anfotericina B deoxicolato, 0,75-1 mg/kg/día por 1 o 2 semanas o hasta mejoría clínica y, con posterioridad, cambiar a itraconazol, 200 mg 3 veces al día por 3 días (dosis de carga) y, después, 200 mg 2 veces al día por un tiempo mínimo de 12 meses (nivel de evidencia AI)²⁶. A pesar del esquema de tratamiento anterior, en este grupo de pacientes se presentan recaídas de la enfermedad en el 15% de los pacientes, razón por la cual es necesario mantener al paciente en terapia con itraconazol 200 mg/día hasta mejoría de la situación inmune del paciente.

- Formas moderada o leve: iniciar itraconazol, 200 mg 3 veces al día por 3 días y, posteriormente, cambiar a 200 mg 2 veces al día por un tiempo mínimo de 12 meses (nivel de evidencia AII)²⁶.

Mortalidad por histoplasmosis diseminada progresiva y coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana

A pesar del desarrollo de la terapia antirretroviral altamente efectiva, aún se reportan altas tasas de incidencia y mortalidad debidas a la histoplasmosis en pacientes coinfectados con el VIH. Diferentes estudios realizados en países del continente americano en cohortes de pacientes con sida e histoplasmosis han reportado tasas de mortalidad variables, entre el 12 y el 48%^{8,10-13,23,27-36}, valores que se

Tabla 2 Mortalidad asociada a histoplasmosis en pacientes con sida, en países del continente americano

País	Autor	Referencia N.º	Periodo de análisis	Número de pacientes	Mortalidad n (%)
Estados Unidos	Wheat LJ	27	ND*	155	20 (13)
	Hajjeh RA	28	1996-1999	92	11 (12)
	Baddley JW	8	1996-2006	46	18 (39)
Guatemala	Scheel C	10	2005-2007	48	19 (40)
Panamá	Gutiérrez M	29	1997-2003	104	13 (13)
Colombia	Velásquez G	30	1998-2004	44	10 (23)
	Tobon AM	37	1979-2001	30	10 (33)
Guyana Francesa	Couppie P	11	1994-2002	82	18 (22)
	Hubber F	31	1982-2007	189	58 (31)
Brasil	Pontes BI	12	1999-2005	134	44 (33)
	Karimi K	23	1993-1996	29	11 (39)
	Mora DJ	32	1992-2005	57	18 (32)
	Chang MR	34	1998-2005	25	12 (48)
	Casotti JA	33	1999-2001	12	2 (16)
	Daher E	35	1995-2004	164	53 (32)
Argentina	Corti ME	13	1997-2001	26	7 (27)
	Pietrobon D	36	1993-2000	16	3 (19)

presentan en la tabla 2. Las tasas de mortalidad más altas son reportadas en países en vías de desarrollo o en regiones con dificultad para acceder a servicios médicos. Diferentes trabajos de investigación han demostrado el papel protector del uso previo de la terapia antirretroviral altamente efectiva en la reducción de la mortalidad en este grupo de pacientes^{8,13,30,37}.

Factores pronósticos clínicos y de laboratorio en pacientes con sida e histoplasmosis

Durante la revisión bibliográfica se identificaron 3 publicaciones en revistas indexadas, en las cuales se reportaban variables clínicas y de laboratorio con capacidad de identi-

ficar el compromiso clínico y predecir el riesgo de muerte en pacientes con sida e histoplasmosis^{11,27,38}. Estos 3 trabajos utilizaron métodos estadísticos multivariados, con el fin de identificar el riesgo individual para cada una de las variables analizadas, siendo este riesgo expresado como *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El primero de estos estudios fue realizado en el año 2000 por Wheat et al.²⁷, que identificaron en una cohorte de pacientes estadounidenses con sida 2 factores asociados a manifestaciones severas de HDP y 1 factor protector. Como factores asociados a mal pronóstico, se reportó la concentración de creatinina > 2,1 mg/dl (OR = 9,5; IC 95% 1,7-52) y la concentración de albúmina < 3,5 g/dl (OR = 4,8; IC 95% 1-22), mientras que el tratamiento previo con medicación antirretroviral (zidovudina)

Tabla 3 Factores asociados al mal pronóstico en pacientes con sida e histoplasmosis diseminada progresiva

Autor (referencia N.º)	Factor asociado	OR	IC 95%	p
Wheat LJ ²⁷	Creatinina > 2,1 mg/dL	9,5	1,70-5,20	ND
	Albumina < 3,5 g/dL	4,8	1,00-22,00	ND
	Uso previo de zidovudina*	0,2	0,10-0,60	ND
Couppie P ¹¹	Disnea	18,7	4,40-97,00	< 0,001
	Recuento de plaquetas < 100.000	18,9	4,40-88,40	< 0,001
De Francesco E ³⁸	Concentración de LDH al doble del límite normal	24,3	3,00-531,00	< 0,001
	Hemoglobina < 8 g/dL	3,8	1,40-10,50	0,008
	AST 2,5 veces aumentada del límite normal	1	1,001-10,005	0,007
	Falla renal aguda	2,96	1,24-7,06	0,015
	Insuficiencia respiratoria	12,2	4,40-33,30	0,01

(*) Factor protector; AST: aspartato aminotransferasa; IC 95%: intervalo de confianza del 95; LDH: lactato deshidrogenasa; ND: No dato; OR: *odds Ratio*.

demostró disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedad severa (OR = 0,3; IC 95% 0,1-0,7)²⁷.

En el segundo trabajo del año 2004, en la Guyana Francesa, Couppie et al.¹¹ identificaron 3 variables asociadas a mal pronóstico en pacientes con sida que desarrollaron HDP. Estas variables fueron: presencia de disnea (OR = 18,7; IC 95% 4-97), recuento de plaquetas < 100.000 células/mm³ (OR = 18,9; IC 95% 4,4-88,4) y la concentración de la lactato deshidrogenasa elevada al doble del valor normal (OR = 24,3; IC 95% 3-531)¹¹.

Más recientemente, en Brasil, en el año 2006, De Francesco et al.³⁸ analizaron una cohorte retrospectiva de 164 pacientes con sida e HDP e identificaron 4 variables con capacidad de predecir, de forma independiente, el riesgo de muerte. Estas variables fueron: concentración de hemoglobina < 8 g/dl (OR = 3,8; IC 95% 1,4-10,5), AST 2,5 veces aumentada del límite normal (OR = 1; IC 95% 1,001-10,005), insuficiencia renal aguda (OR = 2,96; IC 95% 1,24-7,06) y disnea (OR = 12,2; IC 95% 4,4-33,3)³⁸. La tabla 3 resume los hallazgos de estos 3 trabajos.

Los factores identificados en los 3 estudios anteriormente mencionados se ajustan al grupo de manifestaciones clínicas y hallazgos del laboratorio, descritos con frecuencia en otras cohortes de pacientes con sida e HDP^{8,23,29-33,36,37}.

En conclusión, el compromiso hematológico (recuento de plaquetas < 100,00/mm³ y hemoglobina < 8 mg/dl), el compromiso respiratorio (insuficiencia respiratoria y disnea), el compromiso hepático (AST 2,5 veces aumentado del valor normal), el compromiso renal (creatinina > 2,1 mg/dl y falla renal aguda) y el mal estado nutricional (albúmina < 3,5 g/dl) y el lactato deshidrogenasa al doble del valor normal se mostraron con factores que, al estar presentes en el paciente, podrían ayudar al médico tratante a que direcciona de manera adecuada la estrategia de tratamiento y cuidado del paciente, ya que su presencia podría llegar a predecir complicaciones o, incluso, la muerte en este. Como hallazgo importante, se anota la reducción del riesgo en el desarrollo de complicaciones en aquellos pacientes que tuvieron acceso previo a la terapia antirretroviral altamente efectiva (zidovudina), que fuera descrito menos frecuentemente en los reportes de pacientes provenientes de países latinoamericanos, pero que podría explicar la marcada diferencia en la mortalidad de estos pacientes, al compararlos con aquellos residentes en algunas regiones de los Estados Unidos, donde el acceso temprano a esta terapia es la regla^{8,27,28,30,36,37}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses de ningún tipo en el trabajo realizado.

Bibliografía

- Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011;49:785-98.
- Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:169-72.
- Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7.^a ed. United States: Elsevier; 2010. p. 3305-18.
- Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:231-66.
- Kauffman CA. Histoplasmosis. En: Springer, ed. Essentials of clinical mycology. 2.^a ed. Springer; 2011. p. 321-36.
- Wheat J. Endemic mycoses in AIDS: a clinical review. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:146-59.
- Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1987;36 Suppl 1:1S-15S.
- Baddley JW, Sankara IR, Rodríguez JM, Pappas PG, Many WJ Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:151-6.
- Segura L, Rojas M, Peláez N, Shor-Posner G, RosaRe D, Moreno J, et al. Disseminated histoplasmosis and human immunodeficiency virus type 1 infection: risk factors in Guatemala. *Clin Infect Dis*. 1997;25:343-4.
- Scheel CM, Samayoa B, Herrera A, Lindsley MD, Benjamin L, Reed Y, et al. Development and evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:852-8.
- Couppié P, Sobesky M, Aznar C, Bichat S, Clyti E, Bissuel F, et al. Histoplasmosis and acquired immunodeficiency syndrome: a study of prognostic factors. *Clin Infect Dis*. 2004;38:134-8.
- Pontes LB, Leitão Tdo M, Lima GG, Gerhard ES, Fernandes TA. Clinical and evolutionary characteristics of 134 patients with disseminated histoplasmosis associated with AIDS in the State of Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43:27-31.
- Corti ME, Negroni R, Esquivel P, Villafañe MF. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: análisis epidemiológico, clínico, microbiológico e inmunológico de 26 pacientes. *Enf Emerg*. 2004;6:8-15.
- Darling ST. The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of histoplasmosis, a fatal disease of tropical America. *J Exp Med*. 1909;11:515-31.
- Emmons CW. Isolation of *Histoplasma capsulatum* from soil. *Public Health Rep*. 1949;64:892-6.
- Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:115-32.
- Cano MV, Hajjeh RA. The epidemiology of histoplasmosis: a review. *Semin Respir Infect*. 2001;16:109-18.
- Wheat LJ, Slama TG, Eitzen HE, Kohler RB, French ML, Biesecker JL. A large urban outbreak of histoplasmosis: clinical features. *Ann Intern Med*. 1981;94:331-7.
- Kasuga T, White TJ, Koenig G, McEwen J, Restrepo A, Castañeda E, et al. Phylogeography of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Mol Ecol*. 2003;12:3383-401.
- Carmona-Fonseca J. Análisis estadístico y ecológico-epidemiológico de la sensibilidad a la histoplasmina en Colombia 1950-1968. *Antioquia méd*. 1971;21:109-54.
- Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, et al; Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomedica*. 2011;31:344-56.
- Cáceres DH, Zuluaga A, Arango K, De Bedout C, Tobón A, Restrepo A, et al. Diagnosis of histoplasmosis: Implementation of a medical educational program in Colombia and its Impact in detection of the mycosis. *Mycoses*. 2011;54(S2 P049).
- Karimi K, Wheat LJ, Connolly P, Cloud G, Hajjeh R, Wheat E, et al. Differences in histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome in the United States and Brazil. *J Infect Dis*. 2002;186:1655-60.
- Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol*. 2003;11:488-94.

25. Muñoz C, Cano LE, González A. Detection and identification of the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum*: from conventional to molecular methods. *Infectio*. 2010;14:S145-58.
26. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45:807-25.
27. Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis*. 2000;30:877-81.
28. Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, Lancaster D, Bamberger DM, Skahan KJ, et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1215-20.
29. Gutiérrez ME, Cantón A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1199-202.
30. Velásquez Uribe G, Rueda ZV, Vélez LA, Aguirre DC, Gómez-Arias RD. Histoplasmosis en pacientes con sida: Un estudio de cohorte en Medellín, Colombia. *Infectio*. 2010;14:S99-106.
31. Huber F, Nacher M, Aznar C, Pierre-Demar M, El Guedj M, Vaz T, et al. AIDS-related *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infection: 25 years experience of French Guiana. *AIDS*. 2008;22:1047-53.
32. Mora DJ, Dos Santos CT, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses*. 2008;51:136-40.
33. Casotti JA, Motta TQ, Ferreira CU Jr, Cerutti C Jr. Disseminated histoplasmosis in HIV positive patients in Espírito Santo state, Brazil: a clinical-laboratory study of 12 cases (1999-2001). *Braz J Infect Dis*. 2006;10:327-30.
34. Chang MR, Taira CL, Paniago AM, Taira DL, Cunha RV, Wanke B. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49:37-9.
35. Daher EF, Silva GB Jr, Barros FA, Takeda CF, Mota RM, Ferreira MT, et al. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Int Health*. 2007;12:1108-15.
36. Pietrobon D, Negro-Marquinez L, Kilstein J, Galindez J, Greca A, Battagliotti C. Disseminated histoplasmosis and AIDS in an Argentine hospital: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:156-9.
37. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:576-82.
38. De Francesco Daher E, De Sousa Barros FA, Da Silva Júnior GB, Takeda CF, Mota RM, Ferreira MT, et al. Risk factors for death in acquired immunodeficiency syndrome-associated disseminated histoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:600-3.